

Luiz Fernando Gil

**AValiação ao longo do tempo da Osseointegração
em 93 implantes em forma de platôs removidos de
humanos.**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-graduação em
Odontologia da Universidade
Federal de Santa Catarina para a
obtenção do Grau de Mestre em
Odontologia – Área de
concentração: Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. José
Nazareno Gil

Coorientador: Prof. Dr. Paulo
Guilherme Coelho

Florianópolis

2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Gil, Luiz Fernando

Avaliação ao longo do tempo da osseointegração em 93 implantes em forma de platôs removidos de humanos / Luiz Fernando Gil ; orientador, José Nazareno Gil ; coorientador, Paulo Guilherme Coelho. - Florianópolis, SC, 2014.

74 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Inclui referências

1. Odontologia. 2. osseointegração. 3. implantes dentários. I. Gil, José Nazareno . II. Coelho, Paulo Guilherme. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. IV. Título.

Luiz Fernando Gil

**AVALIAÇÃO AO LONGO DO TEMPO DA OSSEOINTEGRAÇÃO
EM 93 IMPLANTES EM FORMA DE PLATÔS REMOVIDOS DE
HUMANOS.**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Odontologia – Área de concentração: Implantodontia”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia.

Florianópolis, 28 de fevereiro de 2014.

Prof. Izabel Cristina Santos Almeida, Dr^a.

Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Odontologia

Banca Examinadora:

Prof. José Nazareno Gil, Dr.

Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Ricardo de Souza Magini, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Rodrigo Granato, Dr.

Universidade do Grande Rio

Prof. Wilson Andriani Jr., Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho àqueles que mais amo nessa vida: Beth, Felipe, Miguel e Renata.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Criador, por ter me dado a oportunidade de chegar até aqui.

À Universidade Federal de Santa Catarina, por proporcionar a minha formação acadêmica.

Ao meu orientador Professor José Nazareno Gil, tio, amigo e exemplo, por toda dedicação, ensinamentos e entusiasmo pela minha formação ao longo de todo este tempo.

Ao meu coorientador Paulo Guilherme Coelho pelo exemplo de excelência, honestidade e seriedade na produção científica – essenciais na minha iniciação como pesquisador.

Aos Professores Antônio Carlos Cardoso, Marco Aurélio Bianchini e Ricardo de Souza Magini pelo esforço empregado na formação de tantos alunos, que são e serão professores, futuro da Odontologia.

Aos amigos Rodrigo e Charles pelo exemplo de determinação e seriedade na vida profissional e por toda ajuda durante esta caminhada.

À empresa BICON na figura do Professor Marcelo Suzuki e ao Professor Nick Tovar pela grande contribuição na execução deste trabalho.

Aos amigos da residência em CTBMF por toda ajuda ao longo destes anos.

Aos meus colegas de mestrado e doutorado pela amizade e companheirismo destes tempos.

Aos funcionários da Odontologia/UFSC Silvane, Nilcéia, Fátima e Rô por toda ajuda e carinho a mim dirigidos.

I'm working on a dream
Though sometimes it feels so far away
I'm working on a dream
And I know it will be mine someday

(Bruce Springsteen)

GIL, L. F. Avaliação ao longo do tempo da osseointegração em 93 implantes em forma de platôs removidos de humanos. 2014. 73p. Dissertação (Mestrado em Odontologia – Área de Concentração Implantodontia) – Programa de Pós-graduação em Odontologia – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a osseointegração de implantes em forma de platôs removidos de humanos considerando o tempo de carga funcional e a variáveis relativas ao sistema de implante utilizado e a fatores ligados ao paciente. Foi realizada análise histomorfométrica (BIC/BAFO) em 93 implantes platôs funcionais removidos de humanos por razões protéticas, seguido da obtenção de dados relativos ao paciente e aos sistemas de implantes empregados, bem como o tempo de carga funcional. BIC, BAFO e o tempo de carga funcional foram correlacionados através do teste ANOVA a múltiplas variáveis independentes: tipo da superfície do implante, diâmetro, comprimento, maxilar (maxila/mandíbula) e região (anterior/posterior) de instalação; análise de regressão linear foi utilizada para avaliar a relação entre o tempo de carga funcional e BIC/BAFO. Os valores de BIC ($R = .38$, $p < .001$) e BAFO ($R = .25$, $p < .02$) aumentaram em função do tempo de carga funcional, entretanto, não puderam ser estatisticamente relacionados a nenhuma variável independente. Conclui-se que o aumento da osseointegração ao longo do tempo se dá independentemente de fatores relacionados ao paciente e aos sistemas de implantes.

Palavras-chave: Osseointegração. Implantes dentários. Histomorfometria

GIL, L. F. Temporal assessment of osseointegration in 93 human retrieved plateau root form implants. 2014. 73p. Dissertation (Master's Degree in Dentistry – Concentration Area in Implant Dentistry) – Post-graduate Program in Dentistry - Federal University of Santa Catarina, Florianópolis.

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the osseointegration in plateau root form implants as a function of functional loading time and implant/patient related variables. Histomorphometric analysis (BIC/BAFO) was performed in 93 functional plateau root form implants retrieved due to prosthetic reasons, followed by patient's chart analyses in order to obtain implant/patient related data as well as time of functional loading. ANOVA test was used to correlate BIC, BAFO and time of functional loading to multiple independent variables: implant surface type, diameter, length, arch (maxilla/mandible) and region (anterior/posterior) of placement; linear regression analysis was applied to assess the relationship between time of functional loading and BIC/BAFO. BIC ($R = .38$, $p < .001$) and BAFO ($R = .25$, $p < .02$) values increased in function of time of functional loading, however, BIC/BAFO were not statistically related to any of the independent variables. It may be concluded that osseointegration increases in function of time independently of implant system/patient related parameters.

Keywords: Osseointegration. Dental Implants. Histomorphometry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: BIC (A) e BAFO (B) em função do tempo de carga funcional
(ranqueado)39

Figure 1: BIC (A) and BAFO (B) as a function of rank of functional
loading time54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média (DP) BIC, BAFO, e tempo de carga funcional (ranqueado) em função da superfície do implante, diâmetro, comprimento, região e arco..... 40

Table 1: Mean (SD) BIC, BAFO, and time of functional loading (ranked) as a function of surface material, implant diameter, implant length, region and arch 54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIC – Contato osso-implante

BAFO – Fração de ocupação da área óssea

IFP – Implante com forma de platôs

HA – Implante coberto com hidroxiapatita

TPS – Plasma spray de titânio

IR – Implantes rosqueáveis

PRFI – Plateau root form implants

SRFI – Screw root form implants

SUMÁRIO

Capítulo I	25
Introdução e Revisão da Literatura	27
Capítulo II.....	31
Artigo em Português	33
Artigo em Inglês	48
Capítulo III	63
Bibliografia Consultada.....	65

Capítulo I

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Desde os pioneiros estudos de Brånemark (Brånemark *et al.*, 1969) os implantes dentários modificaram os conceitos da Odontologia em relação à reabilitação do edentulismo. Sua utilização como forma de tratamento é corroborada por uma sólida base de estudos científicos, onde dados a longo prazo demonstram um alto índice de sucesso, tornando-a previsível em reabilitações unitárias, parciais e totais (Adell *et al.*, 1981; Albrektsson *et al.*, 1988; Buser *et al.*, 1997). Para Triplett *et al.*, 2003 o sucesso dos implantes está diretamente relacionado ao princípio da osseointegração.

Segundo Dohan Ehrenfest *et al.*, 2010 a osseointegração pode ter um conceito clínico e um experimental. Clinicamente falando, conceitua-se como a anquiose e estabilidade do implante no osso. No campo experimental, considera-se como o íntimo contato entre o osso e a superfície do implante em cortes histológicos. A criação e manutenção da osseointegração depende do entendimento do reparo do tecido ósseo e sua capacidade de remodelação, sendo este processo exaustivamente demonstrado em diversos modelos animais (Sakakura *et al.*, 2005; Sakka e Coulthard, 2009).

Este fato é especialmente comprovado através da validação científica da segurança e efetividade das crescentes modificações nos sistemas de implantes iniciadas nas últimas décadas, principalmente em relação ao tratamento de superfície. Antes da realização de ensaios clínicos, novos biomateriais (incluindo tratamento de superfície) devem ser submetidos a avaliação *in vitro* e *in vivo*. Este tipo de análise segue uma ordem hierárquica, onde estudos *in vitro* levam a experimentos laboratoriais *in vivo*, seguidos de ensaios clínicos em humanos (Lemons, 2004).

Estudos *in vitro* são úteis na avaliação preliminar da segurança e biocompatibilidade de novos biomateriais (Ninomiya *et al.*, 2001). No entanto, estas pesquisas não possuem características de estudos *in vivo*, como o delicado balanço entre osteoblastos e osteoclastos, bem como a ausência da influência vascular, hormonal e da carga (Raines *et al.*, 2010; Wennerberg e Albrektsson, 2010). Embora resultem em informações valiosas sobre os fatores que influenciam a

osseointegração, a natureza complexa das interações e mecanismos *in vivo* desse processo são difíceis de serem reproduzidas *in vitro* (Lang *et al.*, 2011)

Assim, novos tratamentos de superfície considerados seguros por avaliação *in vitro* devem seguir para avaliação laboratorial *in vivo*. Os modelos animais são de vital importância quando uma nova superfície é comparada com outra que possua performance clínica comprovada (Coelho *et al.*, 2009a). Embora estes estudos forneçam informações importante sobre o processo da osseointegração, sua extrapolação para humanos deve ser vista com cautela (Parr *et al.*, 1988; Degidi *et al.*, 2003; Ivanoff *et al.*, 2003; Degidi *et al.*, 2004; Romanos *et al.*, 2005; Iezzi *et al.*, 2006; Vantaggiato *et al.*, 2008). Isto se deve às diferenças entre animais e humanos em relação à macro e microestrutura ósseas, cinética da modelação e remodelação óssea, dinâmica da carga e estresse exercidos (Testori *et al.*, 2001; Hayakawa *et al.*, 2002; Coelho *et al.*, 2009a). Segundo Piattelli, Scarano e Piattelli, 1998 é importante comparar os resultados histológicos obtidos de implantes removidos de humanos com aqueles resultantes de estudos animais, para que se possa validar as conclusões obtidas.

Ainda, segundo Lazzara *et al.*, 1999, o sucesso ou performance a longo prazo de uma superfície ou geometria de um implante deve ser obtida através de evidência histológica em humanos. Um implante é usualmente removido após sua falha, resultando em pouca informação a respeito de sua interface com o tecido ósseo, não representando uma situação de normalidade (Piattelli *et al.*, 1998; Proussaefs *et al.*, 2004). A avaliação histológica de implantes funcionais removidos de humanos é uma ferramenta importante na avaliação da interação precoce e de longo prazo entre hospedeiro e implante, como por exemplo na detecção da ocorrência da osseointegração e da qualidade e quantidade ósseas periimplantares em implantes submetidos a carga imediata, bem como na análise da interface osso-implante naqueles submetidos a carga há vários anos (Testori *et al.*, 2002; Degidi *et al.*, 2004; Uehara *et al.*, 2004; Coelho *et al.*, 2009a; Iezzi *et al.*, 2009; Iezzi *et al.*, 2013a; Iezzi *et al.*, 2013b).

Todavia, estudos controlados para avaliação histológica da osseointegração em humanos são inaceitáveis por razões éticas. Dessa maneira, a literatura sobre este tema é escassa, limitada a relatos e séries de casos com pouca amostra. Soma-se a isto o fato destes estudos serem

heterogêneos, pois avaliam implantes com diferenças na sua geometria (Benjamin e Block, 1989; Gores *et al.*, 1989; Albrektsson *et al.*, 1993; Trisi *et al.*, 1993; Rohrer *et al.*, 1999; Proussaefs e Lozada, 2002; Bolind *et al.*, 2005; Coelho *et al.*, 2009b), tratamento de superfície (Ivanoff *et al.*, 2001; Degidi *et al.*, 2003; Trisi *et al.*, 2003; Schüpbach *et al.*, 2005; Grassi *et al.*, 2007; Baker *et al.*, 2010; Shibli *et al.*, 2010; Mangano *et al.*, 2013), comprimento e diâmetro (Rohrer *et al.*, 1995; Piattelli *et al.*, 1998; Proussaefs *et al.*, 2000; Degidi *et al.*, 2004; Degidi *et al.*, 2005; Shibli *et al.*, 2007; Degidi *et al.*, 2009c; Iezzi *et al.*, 2014), sítio de implantação (Degidi *et al.*, 2002; Degidi *et al.*, 2003; Iezzi *et al.*, 2005; Mangano *et al.*, 2010), protocolo de carga (Rocci *et al.*, 2003; Degidi *et al.*, 2005; Degidi *et al.*, 2009a; b; c), tempo *in vivo* (Testori *et al.*, 2002; Mangano *et al.*, 2008; Iezzi *et al.*, 2009; Mangano *et al.*, 2013) e na utilização concomitante ou não de enxertos/substitutos ósseos (Nyström *et al.*, 1993; Rosenlicht e Tarnow, 1999; Proussaefs e Lozada, 2001; Proussaefs *et al.*, 2004; Degidi *et al.*, 2012). Assim, torna-se difícil elaborar qualquer conclusão sobre este tema.

Embora limitados, estudos histológicos de implantes removidos de humanos concordam que dentro do primeiro ano de carga o osso periimplantar sofre remodelação, havendo substituição de um osso entrelaçado em proximidade com o implante por um osso com maior grau de organização, apresentando configuração lamelar (Coelho *et al.*, 2009b; Coelho *et al.*, 2010). A mesma literatura concorda que ao passar do tempo do implante em função, graus superiores de organização são obtidos como resposta do osso à carga funcional, refletido pelos múltiplos sítios de remodelação no osso lamelar (Piattelli, Scarano e Piattelli, 1998). No entanto, pela pequeno número amostral e heterogenicidade não há possibilidade de realizar inferências estatísticas sobre o efeito de variáveis relacionadas aos pacientes e aos sistemas de implantes sobre a osseointegração.

Assim, melhores conclusões poderiam ser obtidas quanto maiores fossem o número de variáveis que influenciam a resposta óssea abordadas durante a análise de implantes removidos de humanos. O objetivo deste trabalho é avaliar ao longo do tempo a osseointegração de implante funcionais com forma de platôs, removidos de humanos por razões protéticas, e relacioná-la às variáveis relativas aos implantes e aos pacientes.

Capítulo II

Aumento ao Longo do Tempo da Osseointegração em Implantes com Forma de Platôs Removidos de Humanos.

Luiz F. Gil¹, Jose N. Gil¹, Malvin N Janal², Marcelo Suzuki³, Nick Tovar⁴, Charles Marin¹, Rodrigo Granato⁵, Ryo Jimbo⁶, Paulo G. Coelho⁴

1- Dept. de Odontologia, Divisão de Cirurgia Oral e Maxilofacial, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

2- Dept. Epidemiologia, Faculdade de Odontologia da Universidade de Nova York, Nova York, NY, EUA.

3- Dept. de Prótese e Dentística, Faculdade de Odontologia da Universidade Tufts, Boston, MA, EUA.

4- Dept. de Biomateriais e Biomimética, Faculdade de Odontologia da Universidade de Nova York, Nova York, NY, EUA

5- Dept. de Odontologia, UNIGRANRIO, Duque de Caxias, RJ, Brasil.

6- Dept. de Prótese, Universidade de Malmo, Suécia.

(Baseado nas normas do Journal of Dental Research)

Resumo

Embora estudos pré-clínicos e esparsos estudos histológicos de implantes removidos de humano mostrem que a interface entre osso e implante está em constante remodelação, nenhuma base de dados foi desenvolvida para determinar o efeito do tempo de carga funcional e de outros parâmetros relacionados aos implantes e pacientes na osseointegração. O presente estudo testou a hipótese que o contato osso-implante (BIC) e a fração de ocupação da área óssea (BAFO) aumentam em relação ao tempo de carga funcional a que o implante é submetido. Por razões protéticas 210 implantes removidos de humanos de um mesmo fabricante foram obtidos ao longo de aproximadamente 15 anos. Estes implantes, que estiveram sob carga funcional entre 120 dias e ~18 anos, foram analisados histomorfometricamente. BIC/BAFO foram avaliados em função de múltiplas variáveis: tipo de superfície do implante, diâmetro, comprimento, região (anterior/posterior) e maxilar (maxila/mandíbula) de instalação, e tempo de carga funcional. Os resultados mostraram que BIC e BAFO aumentam ao longo do tempo, independentemente das variáveis relativas aos implantes e pacientes, comprovando a hipótese formulada.

Introdução

Os implantes dentários se tornaram uma alternativa previsível de tratamento, com uma das maiores taxas de sucesso no campo da medicina (Chuang et al., 2001; 2002a; Chuang et al., 2002b). Enquanto vários estudos pré-clínicos (Berglundh et al., 2003; Coelho et al., 2010b; Suzuki et al., 2010) e de implantes removidos de humanos (Albrektsson et al., 1993; Baker et al., 2010; Lemons, 1988; Piattelli et al., 1998; Proussaefs et al., 2004) tem esclarecido os caminhos/mecanismos dos estágios iniciais da osseointegração e da interação entre implante/osso após longos períodos de carga funcional, hipotetizar as relações temporais de causa-efeito através de parâmetros mensuráveis da osseointegração baseados em análise de implantes removidos de humanos tem sido um grande desafio (Lemons, 2004).

A principal dificuldade deriva dos aspectos éticos envolvidos na remoção de implantes estáveis em humanos, seguidos da heterogenicidade das amostras devido a diferenças no design dos implantes (principalmente o macrodesign), tempo de carga funcional, protocolos de ativação e aspectos clínicos do momento da instalação (Coelho et al., 2009a). Assim, relatos presentes na literatura tendem a ser limitados a apresentação de caso clínico e análises histológicas/morfométricas em estudos com pouca amostra.

Embora limitados em seu número e tamanho da amostra, os estudos histológicos de implantes removidos de humanos concordam que no primeiro ano de carga o osso ao redor do implante remodelará, onde o osso entrelaçado inicialmente encontrado em proximidade com o implante será substituído por um osso com configuração lamelar, apresentando maior organização (Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a). Esta mesma literatura mostra que a medida que o tempo de carga funcional a que o implante é submetido passa, maior será o grau

de organização óssea obtida em resposta à esta carga, sendo este fato refletido pelos múltiplos sítios de remodelação encontrados no osso lamelar (Piattelli et al., 1998).

A dificuldade na obtenção de implantes removidos de humanos é tanta que estudos abordando implantes de um mesmo sistema, sob o mesmo protocolo cirúrgico e tempo de ativação protética, são limitados em número (três), avaliando entre 24 e 30 implantes, resultando em pouco poder estatístico quando se procura relacionar o efeito de variáveis relativas aos pacientes e ao design dos implantes nos parâmetros de mensuração da osseointegração (Baldassarri et al., 2012; Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a). Dentre estes três estudos, somente um apresentou poder estatístico suficiente para demonstrar o efeito positivo do tempo de carga funcional sobre as propriedades mecânicas do osso (Baldassarri et al., 2012). Assim, embora pertinentes, estes estudos não possuíam amostra de tamanho apropriado para deduções estatísticas sobre o efeito de parâmetros relativos aos pacientes e aos sistemas de implantes sobre a osseointegração.

O presente estudo testou a hipótese que o contato osso-implante (BIC) e a fração de ocupação da área óssea (BAFO) aumentam em função do tempo de carga funcional em implantes removidos de humanos. Ao longo de um período de ~15 anos, 210 amostras humanas que estiveram sob carga funcional por um período entre 0.3 a 24 anos foram removidas para retratamento. Um total de 93 implantes removidos de humanos apresentaram parâmetros clínicos e de design do implante suficientes para testar a hipótese postulada.

Materiais e Métodos

Após aprovação do Comitê de Ética do Hospital Faulkner (Boston, MA, EUA) e obtenção de consentimento livre-esclarecido, 210

implantes unitários com forma de platôs (IFP) foram incluídos neste estudo.

Todos os implantes foram removidos devido a razões protéticas (alteração do plano de tratamento por perda dental que exigiam diferentes modalidade de tratamento; nenhum implante falho foi considerado). Análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes revelou que todos os implantes removidos eram unitários e foram submetidos à carga funcional após 6 meses de instalação. Dados relativos ao design do implante (superfície, comprimento e diâmetro) e características relativas aos pacientes, como a região (anterior/posterior) e arco (maxila e mandíbula) de instalação, bem como o tempo de carga funcional foram obtidos. Se algum dos parâmetros mencionados não estivesse disponível o implante era removido da análise. Implantes instalados em regiões enxertadas também foram excluídos, bem com aqueles removidos antes de 120 dias de carga funcional.

Todos os implantes foram removidos em bloco utilizando uma trefina de diâmetro adequado. Os espécimes foram armazenados em solução de formalina tamponada a 10% por 24h, lavadas em água corrente por adicionais 24h, e gradualmente desidratadas em uma série ascendente de álcool, de 70-100%. Após desidratação, as amostras foram embutidas em resina a base de metilmetacrilato (Technovit 9100, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germany) seguindo as especificações do fabricante. Os blocos foram fatiados (~ 300 µm espessura) objetivando o centro do implante seguindo o eixo vestibulo-lingual com uma serra de precisão diamantada (Isomet 2000; Buehler Ltd., Lake Bluff, IL, USA), e após colados em lâminas acrílicas com cola a base de acrilato. Um tempo de 24h foi respeitado antes do acabamento e polimento. Os cortes foram então reduzidos sob irrigação a uma espessura final de ~ 50 µm por uma série de lixas abrasivas sob irrigação (400, 600, 800, 1200, and 2400) (Buehler Ltd.) em uma máquina de acabamento/polimento (Metaserv 3000; Buehler Ltd.) (Donath and Breuner, 1982). Em seguida, as lâminas foram coradas com azul de toluidina e levadas à microscopia óptica para avaliação histomorfométrica (BIC e BAFO).

Todas as observações foram filtradas de maneira que somente aquelas removidas após 4 meses de carga funcional fossem incluídas. Análise preliminar avaliou a distribuição de BIC, BAFO, e o tempo de carga funcional. Enquanto as duas primeiras medidas se apresentaram

simetricamente distribuídas e analisadas como porcentagens, o tempo de carga funcional apresentou-se irregular, sendo ranqueado para a análise subsequente (os implantes foram divididos em intervalos de tempo, considerando o número de dias que esteve em carga funcional). Teste ANOVA foi utilizado para avaliar a relação entre BIC, BAFO, e o tempo de carga funcional com variáveis independentes: superfície do implante, diâmetro, comprimento, maxilar e região de instalação. O sexo e idade dos pacientes foram excluídos da análise por não apresentarem nenhuma influência nas variáveis independentes de interesse. Análise de regressão linear (IBM, Armonk, EUA) foi utilizada para avaliar a relação entre o tempo de carga funcional, BIC e BAFO. Todas inferências foram realizadas pelo software SPSS, com um nível de significância de $\alpha=0.05$.

Resultados

A análise final compreendeu 93 implantes — 72 HA, 8 TPS e 13 usinados. Os implantes foram removidos com uma média de 6 anos (DP=5.2); 21.5% deles foram removidos no primeiro ano, sendo o maior intervalo para remoção de ~18 anos.

A Tabela 1 mostra a média de BIC, BAFO, e tempo de carga funcional em função das características do implante e das variáveis clínicas independentes. A média do tempo de carga funcional foi menor nos implantes HA em relação às outras superfícies; aumentou com o tamanho do implante; foi maior nos implantes de 4 mm de diâmetro, menor nos de 4.5 mm e intermediário nos de 5 mm; não variou em relação a nenhuma característica relativa ao paciente (maxilar/região de instalação). Nenhuma variável relativa aos implantes/pacientes foi estatisticamente relacionada a BIC ou BAFO.

A Figura 1 mostra que BIC ($R = .38$, $p < .001$) e BAFO ($R = .25$, $p < .002$) apresentaram um modesto aumento em função do tempo de carga funcional (ranqueado).

Tabela 1. Média (DP) BIC, BAFO, e tempo de carga funcional (ranqueado) em função da superfície do implante, diâmetro, comprimento, região e arco.

Variável	N	BIC %	BAFO %	Tempo Carga (ranqueado)
Superfície				
HA	72	65.4 (13.6)	63.2 (17.2)	40.5 (25.5) ^a
TPS	08	72.0 (11.0)	56.3 (14.1)	70.5 (9.1) ^b
Usinados	13	72.6 (9.3)	71.0 (11.5)	68.3 (24.3) ^b
Diâmetro (mm)				
4.0	38	69.6 (12.2)	67.4 (15.9)	60.3 (26.9) ^a
4.5	21	61.4 (14.4)	60.3 (18.6)	28.7 (19.4) ^b
5.0	34	67.5 (13.0)	61.6 (15.8)	42.7 (24.3) ^c
Comprimento (mm)				
6.0	24	64.2(13.0)	62.1 (15.6)	26.8 (15.7) ^a
8.0	39	65.1 (13.8)	62.9 (18.7)	38.3 (24.3) ^b
11.0	30	71.6 (11.9)	65.9 (14.7)	72.8 (15.4) ^c
Região				
Anterior	28	63.8 (12.5)	63.2 (16.3)	40.3 (23.5)
Posterior	65	68.4 (13.2)	63.9 (16.7)	49.9 (28.0)
Maxilar				
Maxila	40	68.5 (12.7)	65.8 (15.9)	53.0 (28.6)
Mandíbula	53	65.9 (13.4)	62.1 (16.9)	42.5 (25.0)

Diferenças no sobrescrito denotam médias diferentes, considerando $p < .05$.

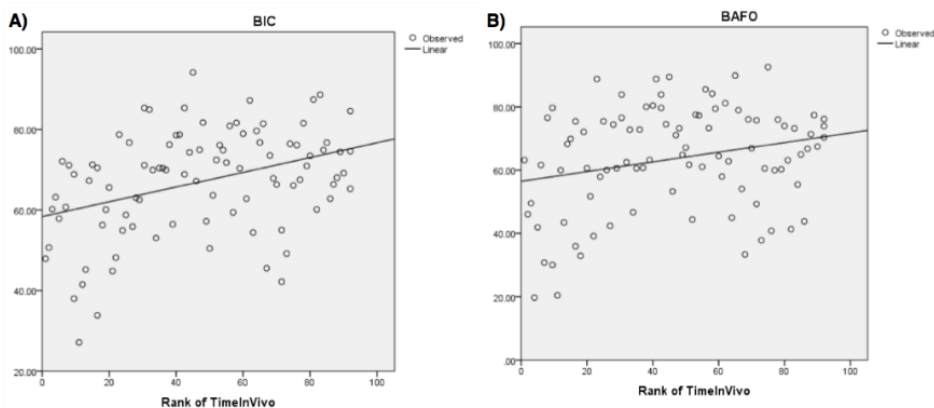


Figura 1: BIC (A) e BAFO (B) em função do tempo de carga funcional (ranqueado).

Discussão

O presente trabalho é o quarto de uma série de estudos sobre IFP removidos de humanos, instalados sob protocolos cirúrgicos e protéticos semelhantes (Baldassarri et al., 2012; Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a). A coleta de amostras dos outros estudos, juntamente com este, compreendem um período de 15 anos. Embora extremo cuidado tenha sido empregado durante a remoção destes implantes, evitando danos à interface osso-implante, infelizmente mais da metade da amostra foi excluída devido à falta de dados relativos aos implantes e/ou pacientes.

Os primeiros dois estudos (Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a) avaliaram a morfologia básica e a morfometria de IFP com superfícies texturizadas e cobertos com hidroxiapatita. Embora estes trabalhos tenham apresentado dados valiosos, mostrando uma morfologia óssea única com características semelhantes às corticais independente de características relativas aos implantes/pacientes, o tamanho da amostra não era suficiente para avaliar parâmetros

mensuráveis da osseointegração em função do tempo de carga funcional. O terceiro estudo (Baldassarri et al., 2012) considerou várias superfícies em uma amostra de 30 implantes sob carga funcional por um período de até 20 anos e, embora o tamanho da amostra não fosse suficiente para demonstrar a variação da osseointegração ao longo do tempo, medidas obtidas por nanoidentação mostraram que as propriedades mecânicas do osso (dureza e módulo de elasticidade) aumentaram com o tempo, sugerindo fortemente que a osseointegração é um processo dinâmico e que o osso está em constante adaptação à carga funcional a que é submetido ao longo do tempo, objetivando aumentar a biomecânica do sistema. Assim, dada a grande amostra obtida de um mesmo fabricante (N=93), o presente estudo testou a hipótese que BIC e BAFO aumentam com o tempo de carga funcional nos IFP. Estes implantes tem sido bem caracterizados em relação ao seu mecanismo de reparo único, diferente dos implantes rosqueáveis (IR) (Berglundh et al., 2003).

IR são tradicionalmente instalados em cavidades estreitas em relação ao diâmetro do implante. Este travamento mecânico, devidos à diferença de tamanho entre implante/cavidade, resulta em um grande volume de osso comprimido imediatamente após a instalação, que será remodelado antes da subsequente aposição óssea (Berglundh et al., 2007; Davies, 2003). Após a osseointegração dos IR, é consenso que nova remodelação ocorre sob o estímulo da carga funcional, resultando em um osso com maior organização (Davies, 2003). Morfologicamente, no entanto, o osso circundante a estes implantes tem sido geralmente descrito como compacto, maduro, lamelar, com a presença de pequenos e poucos espaços medulares (Iezzi et al., 2014; Mangano et al., 2013). Até o presente momento nenhum estudo avaliando IR apresentou amostra suficiente para determinar a variação temporal da osseointegração.

De maneira diferente, IFP reparam através da formação de câmaras de reparo, resultantes da desadaptação entre o diâmetro da última broca utilizada e a configuração geométrica do implante (Berglundh et al., 2003; Coelho et al., 2010b; Granato et al., 2009; Granato et al., 2011; Leonard et al., 2009; Suzuki et al., 2010). Com a instalação do implante esta câmara é imediatamente preenchida por coágulo sanguíneo, que é subsequentemente ossificado por mecanismo intramembranoso descrito em detalhe por Berglundh et al. (2003). Estudos pré-clínicos caracterizaram este mecanismo de osseointegração

em função do tempo, onde a câmara de reparo é rapidamente preenchida por osso entrelaçado, o qual é precocemente substituído por osso lamelar, ficando circundada por múltiplos ósteons (Leonard et al., 2009). Em estudos abordando implantes removidos de humanos estes múltiplos ósteons presentes nas câmaras de reparo resultam em uma configuração semelhante às corticais, que leva ao aumento temporal das propriedades mecânicas do osso (Baldassarri et al., 2012; Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a).

Embora significância estatística tenha sido observada entre o tempo de carga funcional ao que o implante foi submetido antes de sua remoção e as superfícies, diâmetros e comprimentos estudados, esta diferença é irrelevante clinicamente, uma vez que os implantes foram removidos por razões protéticas. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada ao relacionar o tempo de carga funcional ao maxilar e região anterior/posterior.

O valor total de BIC e BAFO apresentados pelos 93 implantes avaliados estão de acordo com os estudos prévios abordando IFP removidos de humanos que permaneceram sob carga funcional de 0.3 a 20 anos (Baldassarri et al., 2012; Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a). O grande tamanho amostral obtido permitiu uma análise com maior poder em relação a como BIC e BAFO são possivelmente afetados por diferentes design dos implantes e parâmetros clínicos relacionados aos pacientes.

Embora estudos pré-clínicos avaliando o efeito do tratamento de superfície dos IFP nos estágios iniciais da osseointegração mostrarem que os implantes cobertos por cálcio-fosfato apresentam maior grau de osseointegração ao longo do tempo (Coelho et al., 2010b; Granato et al., 2009; Granato et al., 2011; Suzuki et al., 2010), nenhuma diferença em BIC e BAFO foi detectada entre as três superfícies avaliadas no presente estudo. Nenhuma característica relativa ao implante analisada resultou no aumento de BIC/BAFO, sugerindo que após obtida com sucesso a osseointegração estes parâmetros (superfície, diâmetro e comprimento) tem pouco ou nenhum efeito sobre seu prosseguimento. Especificamente ao diâmetro e comprimento do implante, embora sejam reconhecidos como características que afetam a biomecânica da interação osso-implante (Bozkaya et al., 2004), os resultados obtidos pelo presente

estudo sugerem que a configuração óssea e suas propriedades mecânicas são suficientes para, no mínimo, manter os níveis de osseointegração.

As variáveis clínicas independentes aqui avaliadas foram arco e região de instalação dos implantes (anterior/posterior). A análise estatística mostrou que nenhum destes parâmetros afetaram BIC ou BAFO. Embora se saiba que geralmente um osso com maior densidade é encontrado na mandíbula em relação à maxila, bem como na região anterior em detrimento da posterior, especula-se que a evolução morfológica óssea única obtida ao longo do tempo nos IFP suprime variações detectáveis durante o curso da osseointegração, considerando-se os arcos e as regiões anterior/posterior.

Quando BIC e BAFO são reunidos desconsiderando as variáveis independentes, a regressão linear mostra um aumento de seus valores em função do tempo de carga funcional (ranqueado). Estes dados sugerem que a osseointegração continua após seu período inicial. A análise estatística mostra que o aumento da osseointegração se dá independentemente de parâmetros relativos ao implante/paciente. Dessa maneira, quanto maior for o tempo de permanência do implante sob carga funcional, maior será o aumento esperado da osseointegração, comprovando a hipótese testada.

Referências

Albrektsson T, Eriksson AR, Friberg B, Lekholm U, Lindahl L, Nevins M *et al.* (1993). Histologic investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants. *Clin Mater* 12(1):1-9.

Baker MI, Eberhardt AW, Martin DM, McGwin G, Lemons JE (2010). Bone properties surrounding hydroxyapatite-coated custom osseous integrated dental implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 95(1):218-224.

Baldassarri M, Bonfante E, Suzuki M, Marin C, Granato R, Tovar N *et al.* (2012). Mechanical properties of human bone surrounding plateau root form implants retrieved after 0.3-24 years of function. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials* 100(7):2015-2021.

Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J (2003). De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* 14(3):251-262.

Berglundh T, Abrahamsson I, Albouy JP, Lindhe J (2007). Bone healing at implants with a fluoride-modified surface: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 18(2):147-152.

Bozkaya D, Muftu S, Muftu A (2004). Evaluation of load transfer characteristics of five different implants in compact bone at different load levels by finite elements analysis. *J Prosthet Dent* 92(6):523-530.

Chuang SK, Tian L, Wei LJ, Dodson TB (2001). Kaplan-Meier analysis of dental implant survival: a strategy for estimating survival with clustered observations. *J Dent Res* 80(11):2016-2020.

Chuang SK, Tian L, Wei LJ, Dodson TB (2002a). Predicting dental implant survival by use of the marginal approach of the semi-parametric survival methods for clustered observations. *J Dent Res* 81(12):851-855.

Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB (2002b). Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J Dent Res* 81(8):572-577.

Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NR, Cardaropoli G *et al.* (2009a). Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 88(2):579-596.

Coelho PG, Marin C, Granato R, Suzuki M (2009b). Histomorphologic analysis of 30 plateau root form implants retrieved after 8 to 13 years in function. A human retrieval study. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials* 91(2):975-979.

Coelho PG, Bonfante EA, Marin C, Granato R, Giro G, Suzuki M (2010a). A human retrieval study of plasma-sprayed hydroxyapatite-coated plateau root form implants after 2 months to 13 years in function. *J Long Term Eff Med Implants* 20(4):335-342.

Coelho PG, Granato R, Marin C, Bonfante EA, Janal MN, Suzuki M (2010b). Biomechanical and bone histomorphologic evaluation of four surfaces on plateau root form implants: an experimental study in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109(5):e39-45.

Davies JE (2003). Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 67(8):932-949.

Donath K, Breuner G (1982). A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 11(4):318-326.

Granato R, Marin C, Suzuki M, Gil JN, Janal MN, Coelho PG (2009). Biomechanical and histomorphometric evaluation of a thin ion beam bioceramic deposition on plateau root form implants: an experimental study in dogs. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials* 90(1):396-403.

Granato R, Marin C, Gil JN, Chuang SK, Dodson TB, Suzuki M *et al.* (2011). Thin bioactive ceramic-coated alumina-blasted/acid-etched implant surface enhances biomechanical fixation of implants: an experimental study in dogs. *Clinical implant dentistry and related research* 13(2):87-94.

Iezzi G, Piattelli A, Mangano C, Shibli JA, Vantaggiato G, Frosecchi M *et al.* (2014). Peri-implant bone tissues around retrieved human implants after time periods longer than 5 years: a retrospective histologic and histomorphometric evaluation of 8 cases. *Odontology* 102(1):116-121.

Lemons JE (1988). Dental implant retrieval analyses. *J Dent Educ* 52(12):748-756.

Lemons JE (2004). Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. *J Oral Implantol* 30(5):318-324.

Leonard G, Coelho P, Polyzois I, Stassen L, Claffey N (2009). A study of the bone healing kinetics of plateau versus screw root design titanium dental implants. *Clin Oral Implants Res* 20(3):232-239.

Mangano C, Perrotti V, Raspanti M, Mangano F, Luongo G, Piattelli A *et al.* (2013). Human dental implants with a sandblasted, acid-etched surface retrieved after 5 and 10 years: a light and scanning electron microscopy evaluation of two cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28(3):917-920.

Piattelli A, Scarano A, Piattelli M (1998). Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). *J Periodontol* 69(2):178-184.

Proussaefs P, Olivier HS, Lozada J (2004). Histologic evaluation of a 12-year-old threaded hydroxyapatite-coated implant placed in conjunction with subantral augmentation procedure: a clinical report. *J Prosthet Dent* 92(1):17-22.

Suzuki M, Calasans-Maia MD, Marin C, Granato R, Gil JN, Granjeiro JM *et al.* (2010). Effect of surface modifications on early bone healing around plateau root form implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 68(7):1631-1638.

Increased Temporal Human Retrieved Plateau Root Form Dental Implants Osseointegration.

Luiz F. Gil¹, Jose N. Gil¹, Malvin N Janal², Marcelo Suzuki³, Nick Tovar⁴, Charles Marin¹, Rodrigo Granato⁵, Ryo Jimbo⁶, Paulo G. Coelho⁴

1- Dept. of Dentistry, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil.

2- Dept. of Epidemiology, New York University College of Dentistry, New York, NY, USA.

3- Dept. of Prosthodontics and Operative Dentistry, Tufts University School of Dental Medicine, Boston, MA, USA.

4- Dept. of Biomaterials and Biomimetics, New York University College of Dentistry, New York, NY, USA.

5- Dept. of Dentistry, UNIGRANRIO, Duque de Caxias, RJ, Brazil.

6- Dept. of Prosthodontics, Malmo University, Sweden.

(Based on Journal of Dental Research Guidelines)

Abstract

Although preclinical and sparse human histology retrieval studies have shown that the interface between implant and bone is constantly remodeling, no human retrieval database has been developed to determine the effect of functional loading time and other clinical/implant design variables on osseointegration. The present study tested the hypothesis that bone-to-implant contact (BIC) and bone area fraction occupancy (BAFO) increase over functional loading time around dental implants. Due to prosthetic retreatment reasons, 210 human implant retrievals from the same manufacturer were obtained over a period of approximately 15 years. The retrieved implants that were under functional loading from 120 days to ~18 years were histomorphometrically evaluated. BIC/BAFO were assessed as a function of multiple independent variables: implant surface type, diameter, length, jaw (maxilla/mandible), region (anterior/posterior), and time of functional loading. The results showed that both BIC and BAFO increased over time independently of implant design/clinical variables, supporting the postulated hypothesis.

Introduction

Dental implants have become a predictable treatment with one of the highest success rates in the medical field (Chuang et al., 2001; 2002a; Chuang et al., 2002b). While a plethora of preclinical studies (Berglundh et al., 2003; Coelho et al., 2010b; Suzuki et al., 2010) and human retrieved devices (Albrektsson et al., 1993; Baker et al., 2010; Lemons, 1988; Piattelli et al., 1998; Proussaefs et al., 2004) investigations have shed light into both the early osseointegration pathways/mechanisms and the implant-bone interaction after long periods of functional loading, hypothesizing temporal cause-effect relationships regarding osseointegration measurable parameters based on human retrieved samples is a remarkable challenge (Lemons, 2004).

The main difficulty arises from ethical aspects of retrieving stable implants, followed by common sample inhomogeneity due to differences in implant design (chiefly macrogeometry), time of functional loading, loading protocols, and clinical parameters during the time of placement (Coelho et al., 2009a). Thus, reports available in the literature tend to be limited to case presentation and histologic/histomorphometric reports of small sample sizes.

While limited in its number of reports and sample size, histologic human retrieval studies are in general agreement that over the first year under loading, bone around implants will remodel and the initial woven bone in proximity with the implant surface will be replaced by bone presenting higher degrees of organization in a lamellar configuration (Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a). The same body of literature also supports that as time further elapses with implants in function, higher degrees of organization are achieved as bone response to functional loading, reflected by multiple remodeling sites within the lamellar bone (Piattelli et al., 1998).

The difficulty in obtaining human retrieved samples is such that studies comprising the samples retrieved from the same implant system placed under the same surgical guidelines and latency period prior to prosthetic loading are limited in number (limited to three) and present between 24 and 30 implants, resulting in limited power when one attempts to correlate the effect of clinical and dental implant design variables in osseointegration and bone measurable parameters (Baldassarri et al., 2012; Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a). Among these three studies, only one has presented sufficient statistical power to determine the positive effect of time under loading on bone mechanical property evolution (Baldassarri et al., 2012). Thus, while insightful, these studies lack appropriate sample size for appropriate statistical inferences regarding the effect of patient-dependent and implant parameter variables on osseointegration.

The present study tested the hypothesis that bone-to-implant contact (BIC) and bone area fraction occupancy (BAFO) increase over functional loading time around human retrieved dental implants. Over a period of ~15 years, 210 human samples that were under functional loading from 0.3 to 24 years were retrieved due to retreatment reasons. A total of 93 retrieved implants presented sufficient clinical and implant design parameter data to test the postulated hypothesis.

Materials and Methods

Following institutional review board approval at Faulkner Hospital (Boston, MA, USA) and receipt of informed patient consent, 210 single-unit restoration plateau root form implants (PRFI) were included in this study.

All implants were retrieved for prosthetic reasons (primary treatment planning alteration due to tooth loss that required different treatment modalities; no clinically failing implants were considered).

Retrospective patient chart review revealed that all retrieved implants were restored with a single crown and subjected to functional loading approximately 6 months after surgical placement. Data regarding implant design parameters such as surface, length, and diameter and patient related characteristics as jaw of placement (maxilla vs. mandible), region (anterior vs. posterior), and functional loading time were collected. If any of the above parameters were not available, the implant was excluded from analysis. Implants placed in grafted regions were also excluded, as well as implants that were retrieved before 120 days under functional loading.

All implants were removed en bloc using trephine burs of appropriate diameters. The specimens were kept in buffered formalin solution 10% for 24h, washed in running tap water for another 24h, and gradually dehydrated in an ascending series of ethanol solutions ranging from 70-100%. Following dehydration, the samples were embedded in a methacrylate-based resin (Technovit 9100, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germany) according to the manufacturer's instructions. The blocks were then cut into slices (~ 300 μm thickness) aiming the center of the implant along its bucco-lingual long axis with a precision diamond saw (Isomet 2000; Buehler Ltd., Lake Bluff, IL, USA), and were glued to acrylic plates with an acrylate-based cement. A 24 h setting time was allowed prior to grinding and polishing. The sections were then reduced to a final thickness of ~ 50 μm by means of a series of SiC abrasive papers (400, 600, 800, 1200, and 2400) (Buehler Ltd.) in a grinding/polishing machine (Metaserv 3000; Buehler Ltd.) under water irrigation (Donath and Breuner, 1982). The slides were then stained with toluidine blue and thin sections were referred to optical microscopy for histomorphometric evaluation (BIC and BAFO).

All observations were filtered to include only those that were retrieved after 4 months under functional loading. Preliminary analysis evaluated the distributional characteristics of BIC, BAFO, and functional loading time. While the first two measures were symmetrically distributed and analyzed as percentages, functional loading time was skewed and rank transformed prior to further analysis. ANOVA was used to evaluate relationships between outcome measures of BIC, BAFO, and ranked functional loading time and independent variables of surface material, implant diameter, implant length, arch, and anterior/posterior location. Patient age and gender were excluded from

further analysis as these presented non-significant influence in any dependent variable. Linear regression analyses (IBM, Armonk, USA) were used to evaluate the relationship between time of functional loading, BIC, and BAFO. All inferences were performed by SPSS software and significance levels were set to $\alpha=0.05$.

Results

The final analysis considered 93 implants—72 HA, 8 TPS and 13 uncoated. On average, these implants were retrieved after about 6 yr (SD= 5.2); 21.5% were retrieved within a year, and the longest retrieval interval was almost 18 yr.

Table 1 shows mean levels of BIC, BAFO, and functional loading time as a function of implant characteristics and clinical independent variables. Mean functional loading time was lower in HA than other implants; increased with implant length; was highest in 4 mm diameter implants, lowest in 4.5 mm implants and intermediate in 5 mm implants; and did not vary with either anterior/position region or arch. No implant and patient related characteristics were statistically related to either BIC or BAFO.

Figure 1 shows that both BIC ($R= .38$, $p< .001$) and BAFO ($R= .25$, $p< .02$) showed a modest increase as a function of (ranked) functional loading time.

Table 1. Mean (SD) BIC, BAFO, and time of functional loading (ranked) as a function of surface material, implant diameter, implant length, region and arch.

Measure	N	BIC %	BAFO %	Loading Time (ranked)
Surface				
HA	72	65.4 (13.6)	63.2 (17.2)	40.5 (25.5) ^a
TPS	08	72.0 (11.0)	56.3 (14.1)	70.5 (9.1) ^b
Uncoated	13	72.6 (9.3)	71.0 (11.5)	68.3 (24.3) ^b

Diameter (mm)				
4.0	38	69.6 (12.2)	67.4 (15.9)	60.3 (26.9) ^a
4.5	21	61.4 (14.4)	60.3 (18.6)	28.7 (19.4) ^b
5.0	34	67.5 (13.0)	61.6 (15.8)	42.7 (24.3) ^c
Length (mm)				
6.0	24	64.2(13.0)	62.1 (15.6)	26.8 (15.7) ^a
8.0	39	65.1 (13.8)	62.9 (18.7)	38.3 (24.3) ^b
11.0	30	71.6 (11.9)	65.9 (14.7)	72.8 (15.4) ^c
Region				
Anterior	28	63.8 (12.5)	63.2 (16.3)	40.3 (23.5)
Posterior	65	68.4 (13.2)	63.9 (16.7)	49.9 (28.0)
Arch				
Maxilla	40	68.5 (12.7)	65.8 (15.9)	53.0 (28.6)
Mandible	53	65.9 (13.4)	62.1 (16.9)	42.5 (25.0)

Different superscripts indicate mean differences at $p < .05$.

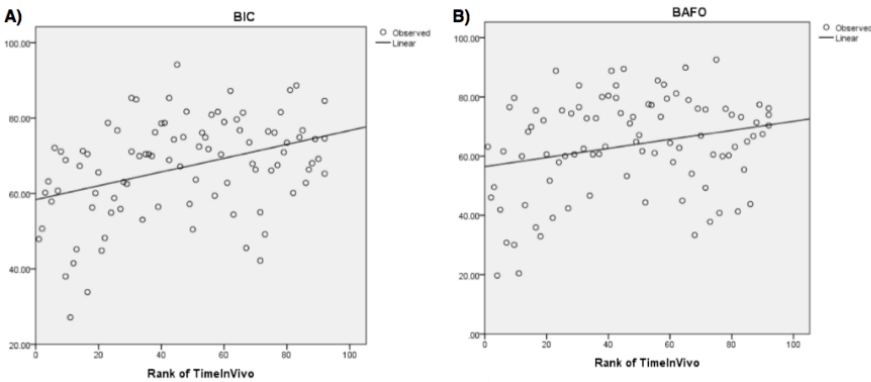


Figure 1: BIC (A) and BAFO (B) as a function of rank of functional loading time.

Discussion

The present investigation is the fourth of a series of human implant retrieval studies concerning PRFI that were placed under similar surgical and prosthetic guidelines (Baldassarri et al., 2012; Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a). The collection of samples for all previous studies along with the present one has been ongoing for a period of 15 years. While extreme care has been employed in retrieving implants without damaging the bone-implant interface, it is unfortunate that more than half of the samples were excluded from the present investigation due to lack of clinical or implant characteristics data.

The first two studies (Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a) concerned basic morphologic and morphometric evaluation of textured titanium surface and hydroxyapatite coated PRFIs. While these studies provided valuable data regarding the unique bone morphology presenting cortical-like characteristics irrespective of implant and patient-dependent characteristics, the sample size was not sufficient for an appropriate assessment of osseointegration measurable parameters as a function of functional loading time. The third study (Baldassarri et al., 2012) considered various implant surfaces and a sample size of 30 implants that were under functional loading for as long as over 20 years, and while sample size was also not sufficiently powerful to determine the fate of osseointegration over time, nanoindentation measurements of bone around implants was able to depict that bone mechanical properties (hardness and elastic modulus) did increase over time, strongly suggesting that osseointegration is a dynamic phenomena and that bone is always adapting to functional loading over time to increase the overall system biomechanics. Thus, given the larger number of retrieved samples available (N=93) within the same implant system, the present study tested the hypothesis that BIC and BAFO increase over functional loading time around human retrieved PRFI. PRFI implants have been well characterized regarding their initial healing pathway that is

uniquely different from screw root form implants (SRFI) (Berglundh et al., 2003).

SRFI implants are typically placed in drilled sites that are narrower than the implant diameter. This mechanical interlocking due to differences in SRFI and drilled site diameter results in a substantial bone volume under compression immediately after placement that is subsequently remodeled prior to further bone apposition (Berglundh et al., 2007; Davies, 2003). Following osseointegration of SRFI, it is general consensus that further bone remodeling occurs under functional loading resulting in higher degrees of bone organization (Davies, 2003). Morphologically, however, bone surrounding these implants has been often described as compact mature lamellar bone with few and small marrow spaces (Iezzi et al., 2014; Mangano et al., 2013). To date, no study regarding SRFI has presented sufficiently large sample size to determine osseointegration fate over time.

On the other hand, PRFI heal through the formation of healing chambers due to the misfit between the final drilling diameter and the implant geometric configuration (Berglundh et al., 2003; Coelho et al., 2010b; Granato et al., 2009; Granato et al., 2011; Leonard et al., 2009; Suzuki et al., 2010). Such healing chambers, upon implant placement, are immediately filled with the blood clot and will be subsequently ossify through an intramembranous-like pathway described in detail by Berglundh et al. (2003). This osseointegration pathway has been temporally characterized in preclinical studies, where bone formation through the intramembranous-like pathway leads to rapid healing chamber filling with woven bone that is soon replaced by lamellar bone surrounding multiple osteonic structures throughout the healing chamber volume (Leonard et al., 2009). Then, human retrieval studies have demonstrated that this multiple osteonic structure within healing chambers evolves towards a cortical-like configuration which over time increase in mechanical properties (Baldassarri et al., 2012; Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a).

While statistical significance was observed regarding retrieval time after the onset of functional loading between implant surfaces, diameters, and length, such difference is clinically irrelevant since the implants were retrieved due to prosthetic retreatment and further oral rehabilitation. No significant differences in retrieval time following

functional loading onset were observed concerning arch and anterior/posterior regions.

The overall BIC and BAFO results presented by the 93 implants evaluated were in direct agreement with previous studies concerning PRFI that were in vivo from 0.3 to over 20 years under functional loading (Baldassarri et al., 2012; Coelho et al., 2009b; Coelho et al., 2010a). The substantially larger sample size evaluated also allowed a more powerful analysis regarding how BIC and BAFO were possibly affected by different implants design and patient-related clinical parameters.

While preclinical studies concerning the effect of PRFI surface on early osseointegration have shown that calcium-phosphate coated implants presented higher degrees of osseointegration over time (Coelho et al., 2010b; Granato et al., 2009; Granato et al., 2011; Suzuki et al., 2010), no difference in BIC and BAFO were detected between the three different surfaces evaluated in the present study. Concerning specific implant design parameters evaluated, no individual or combination of parameters (implant diameter, length, and surface) resulted in higher BIC or BAFO, suggesting that after osseointegration is successfully achieved, implant diameter, length, and surface have little to no effect on its temporal fate. Specific to implant diameter and length, despite being design features that are well known to affect the overall bone-implant environment biomechanics (Bozkaya et al., 2004), the results obtained in the present study suggest that the bone configuration and mechanical properties were sufficient to at least maintain osseointegration levels.

The clinical independent variables evaluated in the present study were, jaw, and whether implants were placed in the anterior or posterior regions of the arch. Statistical analyses showed that none of these parameters affected either BIC or BAFO. While it is known that denser bone is usually available in the mandible relative to the maxilla, and anteriorly relative to posterior, we speculate that the unique bone morphologic temporal evolution around PRFI suppresses detectable variation in the course of osseointegration between jaws and between anterior/posterior regions.

When BIC and BAFO were collapsed over all implant design and clinical independent variables, both BIC and BAFO regression

models showed an increase as a function of (ranked) functional loading time. These data suggest that integration continues well after full integration. Statistical analysis also showed that increased integration as a function of functional loading time is not specifically related to any implant design parameter and clinical variables such as arch and anterior/posterior position. Thus, the longer an implant stays under functional loading, osseointegration is expected to increase, supporting the tested hypothesis.

References

Albrektsson T, Eriksson AR, Friberg B, Lekholm U, Lindahl L, Nevins M *et al.* (1993). Histologic investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants. *Clin Mater* 12(1):1-9.

Baker MI, Eberhardt AW, Martin DM, McGwin G, Lemons JE (2010). Bone properties surrounding hydroxyapatite-coated custom osseous integrated dental implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 95(1):218-224.

Baldassarri M, Bonfante E, Suzuki M, Marin C, Granato R, Tovar N *et al.* (2012). Mechanical properties of human bone surrounding plateau root form implants retrieved after 0.3-24 years of function. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials* 100(7):2015-2021.

Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J (2003). De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* 14(3):251-262.

Berglundh T, Abrahamsson I, Albohy JP, Lindhe J (2007). Bone healing at implants with a fluoride-modified surface: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 18(2):147-152.

Bozkaya D, Muftu S, Muftu A (2004). Evaluation of load transfer characteristics of five different implants in compact bone at different load levels by finite elements analysis. *J Prosthet Dent* 92(6):523-530.

Chuang SK, Tian L, Wei LJ, Dodson TB (2001). Kaplan-Meier analysis of dental implant survival: a strategy for estimating survival with clustered observations. *J Dent Res* 80(11):2016-2020.

Chuang SK, Tian L, Wei LJ, Dodson TB (2002a). Predicting dental implant survival by use of the marginal approach of the semi-parametric survival methods for clustered observations. *J Dent Res* 81(12):851-855.

Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB (2002b). Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J Dent Res* 81(8):572-577.

Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NR, Cardaropoli G *et al.* (2009a). Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 88(2):579-596.

Coelho PG, Marin C, Granato R, Suzuki M (2009b). Histomorphologic analysis of 30 plateau root form implants retrieved after 8 to 13 years in function. A human retrieval study. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials* 91(2):975-979.

Coelho PG, Bonfante EA, Marin C, Granato R, Giro G, Suzuki M (2010a). A human retrieval study of plasma-sprayed hydroxyapatite-coated plateau root form implants after 2 months to 13 years in function. *J Long Term Eff Med Implants* 20(4):335-342.

Coelho PG, Granato R, Marin C, Bonfante EA, Janal MN, Suzuki M (2010b). Biomechanical and bone histomorphologic evaluation of four surfaces on plateau root form implants: an experimental study in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109(5):e39-45.

Davies JE (2003). Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 67(8):932-949.

Donath K, Breuner G (1982). A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 11(4):318-326.

Granato R, Marin C, Suzuki M, Gil JN, Janal MN, Coelho PG (2009). Biomechanical and histomorphometric evaluation of a thin ion beam bioceramic deposition on plateau root form implants: an experimental study in dogs. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials* 90(1):396-403.

Granato R, Marin C, Gil JN, Chuang SK, Dodson TB, Suzuki M *et al.* (2011). Thin bioactive ceramic-coated alumina-blasted/acid-etched implant surface enhances biomechanical fixation of implants: an experimental study in dogs. *Clinical implant dentistry and related research* 13(2):87-94.

Iezzi G, Piattelli A, Mangano C, Shibli JA, Vantaggiato G, Frosecchi M *et al.* (2014). Peri-implant bone tissues around retrieved human implants

after time periods longer than 5 years: a retrospective histologic and histomorphometric evaluation of 8 cases. *Odontology* 102(1):116-121.

Lemons JE (1988). Dental implant retrieval analyses. *J Dent Educ* 52(12):748-756.

Lemons JE (2004). Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. *J Oral Implantol* 30(5):318-324.

Leonard G, Coelho P, Polyzois I, Stassen L, Claffey N (2009). A study of the bone healing kinetics of plateau versus screw root design titanium dental implants. *Clin Oral Implants Res* 20(3):232-239.

Mangano C, Perrotti V, Raspanti M, Mangano F, Luongo G, Piattelli A *et al.* (2013). Human dental implants with a sandblasted, acid-etched surface retrieved after 5 and 10 years: a light and scanning electron microscopy evaluation of two cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28(3):917-920.

Piattelli A, Scarano A, Piattelli M (1998). Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). *J Periodontol* 69(2):178-184.

Proussaefs P, Olivier HS, Lozada J (2004). Histologic evaluation of a 12-year-old threaded hydroxyapatite-coated implant placed in conjunction with subantral augmentation procedure: a clinical report. *J Prosthet Dent* 92(1):17-22.

Suzuki M, Calasans-Maia MD, Marin C, Granato R, Gil JN, Granjeiro JM *et al.* (2010). Effect of surface modifications on early bone healing

around plateau root form implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 68(7):1631-1638.

Capítulo 3

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ADELL, R. et al. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. **Int J Oral Surg**, v. 10, n. 6, p. 387-416, Dec 1981.

ALBREKTSSON, T. et al. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. **J Periodontol**, v. 59, n. 5, p. 287-96, May 1988.

ALBREKTSSON, T. et al. Histologic investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants. **Clin Mater**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 1993.

BAKER, M. I. et al. Bone properties surrounding hydroxyapatite-coated custom osseous integrated dental implants. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v. 95, n. 1, p. 218-24, Oct 2010.

BENJAMIN, L. S.; BLOCK, M. S. Histologic evaluation of a retrieved human HA-coated subperiosteal implant: report of a case. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 4, n. 1, p. 63-6, Spring 1989.

BOLIND, P. K. et al. A descriptive study on retrieved non-threaded and threaded implant designs. **Clin Oral Implants Res**, v. 16, n. 4, p. 447-55, Aug 2005.

BRANEMARK, P. I. et al. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. **Scand J Plast Reconstr Surg**, v. 3, n. 2, p. 81-100, 1969.

BUSER, D. et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. **Clin Oral Implants Res**, v. 8, n. 3, p. 161-72, Jun 1997.

COELHO, P. G. et al. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v. 88, n. 2, p. 579-96, Feb 2009a.

COELHO, P. G. et al. Clinical device-related article: Histomorphologic analysis of 30 plateau root form implants retrieved after 8 to 13 years in function. A human retrieval study. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v. 91 B, n. 6, p. 975-979, Jul 2009b.

COELHO, P. G. et al. A Human Retrieval Study of Plasma-Sprayed Hydroxyapatite-Coated Plateau Root Form Implants After 2 Months to 13 Years in Function. **Journal of Long-Term Effects of Medical Implants**, v. 20, n. 4, p. 335-342, 2010.

DEGIDI, M. et al. Histologic evaluation of a human immediately loaded titanium implant with a porous anodized surface. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 4, n. 2, p. 110-4, 2002.

DEGIDI, M. et al. Histologic evaluation of 2 human immediately loaded and 1 titanium implants inserted in the posterior mandible and submerged retrieved after 6 months. **J Oral Implantol**, v. 29, n. 5, p. 223-9, 2003.

DEGIDI, M. et al. Histologic and histomorphometric evaluation of an implant retrieved 8 years after insertion in a sinus augmented with anorganic bovine bone and anorganic bovine matrix associated with a cell-binding peptide: a case report. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 32, n. 4, p. 451-7, Aug 2012.

DEGIDI, M. et al. Bone formation around immediately loaded and submerged dental implants with a modified sandblasted and acid-etched surface after 4 and 8 weeks: a human histologic and histomorphometric analysis. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 24, n. 5, p. 896-901, 2009 Sep-Oct 2009a.

DEGIDI, M. et al. Bone formation around one-stage implants with a modified sandblasted and acid-etched surface: human histologic results at 4 weeks. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 29, n. 6, p. 607-13, Dec 2009b.

DEGIDI, M. et al. Early bone formation around immediately restored implants with and without occlusal contact: a human histologic and histomorphometric evaluation. Case report. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 24, n. 4, p. 734-9, 2009 Jul-Aug 2009c.

DEGIDI, M. et al. Periimplant bone in immediately loaded titanium implants: histologic and histomorphometric evaluation in human. A report of two cases. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 5, n. 3, p. 170-5, 2003.

DEGIDI, M. et al. Histologic analysis of clinically retrieved immediately loaded titanium implants: a report of 11 cases. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 5, n. 2, p. 89-93, 2003.

DEGIDI, M. et al. Bone remodeling in immediately loaded and unloaded titanium dental implants: a histologic and histomorphometric study in humans. **J Oral Implantol**, v. 31, n. 1, p. 18-24, 2005.

DEGIDI, M. et al. Histologic evaluation of an immediately loaded titanium implant retrieved from a human after 6 months in function. **J Oral Implantol**, v. 30, n. 5, p. 289-96, 2004.

DOHAN EHRENFEST, D. M. et al. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. **Trends Biotechnol**, v. 28, n. 4, p. 198-206, Apr 2010.

GORES, R. J.; HAYES, C. K.; UNNI, K. K. Postmortem examination of six maxillary core-vent implants: report of a case. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 47, n. 3, p. 302-6, Mar 1989.

GRASSI, S. et al. Histologic evaluation of human bone integration on machined and sandblasted acid-etched titanium surfaces in type IV bone. **J Oral Implantol**, v. 33, n. 1, p. 8-12, 2007.

HAYAKAWA, T. et al. A histologic and histomorphometric evaluation of two types of retrieved human titanium implants. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 22, n. 2, p. 164-71, Apr 2002.

IEZZI, G. et al. A histological and histomorphometrical evaluation of retrieved human implants with a wettable, highly hydrophilic, hierarchically microstructured surface: a retrospective analysis of 14 implants. **Implant Dent**, v. 22, n. 2, p. 138-42, Apr 2013a.

IEZZI, G. et al. Bone response to submerged, unloaded implants inserted in poor bone sites: a histological and histomorphometrical study of 8 titanium implants retrieved from man. **J Oral Implantol**, v. 31, n. 5, p. 225-33, 2005.

IEZZI, G. et al. Bone response to dental implants after a 3- to 10-year loading period: a histologic and histomorphometric report of four cases. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 33, n. 6, p. 755-61, 2013 Nov-Dec 2013b.

IEZZI, G. et al. Histologic and histomorphometric evaluation of the bone response around a hydroxyapatite-coated implant retrieved after 15 years. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 29, n. 1, p. 99-105, Feb 2009.

IEZZI, G. et al. Histologic evaluation of 3 retrieved immediately loaded implants after a 4-month period. **Implant Dent**, v. 15, n. 3, p. 305-12, Sep 2006.

IEZZI, G. et al. Peri-implant bone tissues around retrieved human implants after time periods longer than 5 years: a retrospective

histologic and histomorphometric evaluation of 8 cases. **Odontology**, v. 102, n. 1, p. 116-21, Jan 2014.

IVANOFF, C. J. et al. Histologic evaluation of the bone integration of TiO(2) blasted and turned titanium microimplants in humans. **Clin Oral Implants Res**, v. 12, n. 2, p. 128-34, Apr 2001.

IVANOFF, C. J. et al. Histologic evaluation of bone response to oxidized and turned titanium micro-implants in human jawbone. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 18, n. 3, p. 341-8, May-Jun 2003.

LANG, N. P. et al. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. **Clin Oral Implants Res**, v. 22, n. 4, p. 349-56, Apr 2011.

LAZZARA, R. J. et al. A human histologic analysis of osseotite and machined surfaces using implants with 2 opposing surfaces. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 19, n. 2, p. 117-29, Apr 1999.

LEMONS, J. E. Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. **J Oral Implantol**, v. 30, n. 5, p. 318-24, 2004.

MANGANO, C. et al. Bone response to modified titanium surface implants in nonhuman primates (*Papio ursinus*) and humans: histological evaluation. **J Oral Implantol**, v. 34, n. 1, p. 17-24, 2008.

MANGANO, C. et al. Human dental implants with a sandblasted, acid-etched surface retrieved after 5 and 10 years: a light and scanning electron microscopy evaluation of two cases. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 28, n. 3, p. 917-20, 2013 May-Jun 2013.

MANGANO, C. et al. Early human bone response to laser metal sintering surface topography: a histologic report. **J Oral Implantol**, v. 36, n. 2, p. 91-6, 2010.

MANGANO, C. et al. Histological and synchrotron radiation-based computed microtomography study of 2 human-retrieved direct laser metal formed titanium implants. **Implant Dent**, v. 22, n. 2, p. 175-81, Apr 2013.

NINOMIYA, J. T. et al. Effects of hydroxyapatite particulate debris on the production of cytokines and proteases in human fibroblasts. **J Orthop Res**, v. 19, n. 4, p. 621-8, Jul 2001.

NYSTRÖM, E.; KAHNBERG, K. E.; ALBREKTSSON, T. Treatment of the severely resorbed maxillae with bone graft and titanium implants: histologic review of autopsy specimens. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 8, n. 2, p. 167-72, 1993.

PARR, G. R. et al. Clinical and histological observations of failed two-stage titanium alloy basket implants. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 3, n. 1, p. 49-56, 1988.

PIATTELLI, A. et al. Microscopical features in retrieved human Branemark implants: a report of 19 cases. **Biomaterials**, v. 19, n. 7-9, p. 643-9, 1998 Apr-May 1998.

PIATTELLI, A.; SCARANO, A.; PIATTELLI, M. Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). **J Periodontol**, v. 69, n. 2, p. 178-84, Feb 1998.

PIATTELLI, A. et al. Hollow implants retrieved for fracture: a light and scanning electron microscope analysis of 4 cases. **J Periodontol**, v. 69, n. 2, p. 185-9, Feb 1998.

PROUSSAEFS, P.; LOZADA, J. Histologic evaluation of a 9-year-old hydroxyapatite-coated cylindric implant placed in conjunction with a subantral augmentation procedure: a case report. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 16, n. 5, p. 737-41, Sep-Oct 2001.

PROUSSAEFS, P.; LOZADA, J. Evaluation of two vitallium blade-form implants retrieved after 13 to 21 years of function: a clinical report. **J Prosthet Dent**, v. 87, n. 4, p. 412-5, Apr 2002.

PROUSSAEFS, P.; OLIVIER, H. S.; LOZADA, J. Histologic evaluation of a 12-year-old threaded hydroxyapatite-coated implant placed in conjunction with subantral augmentation procedure: a clinical report. **J Prosthet Dent**, v. 92, n. 1, p. 17-22, Jul 2004.

PROUSSAEFS, P. T. et al. Histologic evaluation of hydroxyapatite-coated root-form implant retrieved after 7 years in function: a case report. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 15, n. 3, p. 438-43, 2000 May-Jun 2000.

RAINES, A. L. et al. Regulation of angiogenesis during osseointegration by titanium surface microstructure and energy. **Biomaterials**, v. 31, n. 18, p. 4909-17, Jun 2010.

ROCCI, A. et al. Histology of retrieved immediately and early loaded oxidized implants: light microscopic observations after 5 to 9 months of loading in the posterior mandible. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 5 Suppl 1, p. 88-98, 2003.

ROHRER, M. D.; BULARD, R. A.; PATTERSON, M. K. Maxillary and mandibular titanium implants 1 year after surgery: histologic examination in a cadaver. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 10, n. 4, p. 466-73, 1995 Jul-Aug 1995.

ROHRER, M. D. et al. Postmortem histologic evaluation of mandibular titanium and maxillary hydroxyapatite-coated implants from 1 patient.

Int J Oral Maxillofac Implants, v. 14, n. 4, p. 579-86, 1999 Jul-Aug 1999.

ROMANOS, G. E. et al. Histologic and histomorphometric findings from retrieved, immediately occlusally loaded implants in humans. **J Periodontol**, v. 76, n. 11, p. 1823-32, Nov 2005.

ROSENLICHT, J. L.; TARNOW, D. P. Human histologic evidence of integration of functionally loaded hydroxyapatite-coated implants placed simultaneously with sinus augmentation: a case report 2 1/2 years postplacement. **J Oral Implantol**, v. 25, n. 1, p. 7-10, 1999.

SAKAKURA, C. E. et al. Histomorphometric evaluation of a threaded, sandblasted, acid-etched implant retrieved from a human lower jaw: a case report. **Implant Dent**, v. 14, n. 3, p. 289-93, Sep 2005.

SAKKA, S.; COULTHARD, P. Bone quality: a reality for the process of osseointegration. **Implant Dent**, v. 18, n. 6, p. 480-5, Dec 2009.

SCHÜPBACH, P. et al. The human bone-oxidized titanium implant interface: A light microscopic, scanning electron microscopic, back-scatter scanning electron microscopic, and energy-dispersive x-ray study of clinically retrieved dental implants. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 7 Suppl 1, p. S36-43, 2005.

SHIBLI, J. A. et al. Influence of implant surface topography on early osseointegration: a histological study in human jaws. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v. 80, n. 2, p. 377-85, Feb 2007.

SHIBLI, J. A. et al. Histomorphometric evaluation of bioceramic molecular impregnated and dual acid-etched implant surfaces in the human posterior maxilla. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 12, n. 4, p. 281-8, Dec 2010.

TESTORI, T. et al. Immediate loading of Osseotite implants: a case report and histologic analysis after 4 months of occlusal loading. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 21, n. 5, p. 451-9, Oct 2001.

TESTORI, T. et al. Healing of Osseotite implants under submerged and immediate loading conditions in a single patient: a case report and interface analysis after 2 months. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 22, n. 4, p. 345-53, Aug 2002.

TRIPLETT, R. G. et al. Implant materials, design, and surface topographies: their influence on osseointegration of dental implants. **J Long Term Eff Med Implants**, v. 13, n. 6, p. 485-501, 2003.

TRISI, P. et al. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla. **J Periodontol**, v. 74, n. 7, p. 945-56, Jul 2003.

TRISI, P. et al. A light microscopy, scanning electron microscopy, and laser scanning microscopy analysis of retrieved blade implants after 7 to 20 years of clinical function. A report of 3 cases. **J Periodontol**, v. 64, n. 5, p. 374-8, May 1993.

UEHARA, T.; TAKAOKA, K.; ITO, K. Histological evidence of osseointegration in human retrieved fractured hydroxyapatite-coated screw-type implants: a case report. **Clin Oral Implants Res**, v. 15, n. 5, p. 540-5, Oct 2004.

VANTAGGIATO, G. et al. Histologic and histomorphometric report of three immediately loaded screw implants retrieved from man after a three-year loading period. **Implant Dent**, v. 17, n. 2, p. 192-9, Jun 2008.

WENNERBERG, A.; ALBREKTSSON, T. On implant surfaces: a review of current knowledge and opinions. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 25, n. 1, p. 63-74, Jan-Feb 2010.

